

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-031570

(43)Date of publication of application : 06.02.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/5377
 A61P 1/04
 A61P 11/02
 A61P 11/06
 A61P 13/00
 A61P 37/08
 A61P 43/00
 // C07D413/06
 C07D417/06

(21)Application number : 11-205489

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 21.07.1999

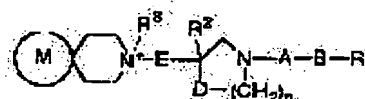
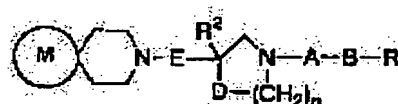
(72)Inventor : NISHI TAKEHIDE
 NAKAJIMA KATSUYOSHI
 IIO SACHIKO
 YAMAGUCHI TAKESHI

(54) MEDICINE CONTAINING SPIROPIPERIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a prophylactic or therapeutic agent for tachykinin-interstitial diseases, exhibiting excellent antagonism against all of tachykinin receptors and having little toxicity and especially useful as a prophylactic agent, or the like, for asthma, bronchitis, rhinitis, and the like, by including a specific spiroperidine derivative.

SOLUTION: This medicine comprises a compound of formula I [R¹ and R² are each an aryl, a heteroaryl, or the like; A is methylene, carbonyl, or the like; B is single bond, a 1-4C alkylene, or the like; D is O or S; E is a 1-4C alkylene, or the like; formula II is formula III (G is a 5-8C cycloalkene ring, or the like) or formula IV (Ar is an aryl ring, or the like); (n) is 1-3] [e.g. 1-[2-[(2R)-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-morpholin-2-yl]ethyl]spiro[(2-hydroxy)indane-1,4'-piperidine]] or a compound of formula V (R³ is a lower alkyl), its pharmacologically permissible salt, its ester or the other derivatives.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

11.07.2006

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-31570

(P2001-31570A)

(43) 公開日 平成13年2月6日 (2001.2.6)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テ-マ-ト* (参考)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5377

4 C 0 6 3

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/04

4 C 0 8 6

11/02

11/02

11/06

11/06

13/00

13/00

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平11-205489

(22) 出願日

平成11年7月21日 (1999.7.21)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 西 剛秀

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 中島 勝義

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外2名)

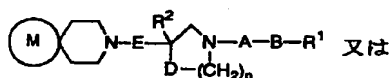
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピロピペリジン誘導体を含有する医薬

(57) 【要約】

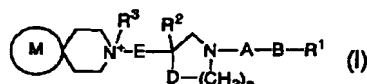
【課題】 タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) で表わされる化合物、その薬*



* 理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を含有するタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤：

【化1】

{R¹、R²：置換可アリール基、置換可ヘテロアリール基；A：CH₂、CO、SO₂； B：単結合、アルキレン、アルケニレン； D：O、S； E：アルキレン、アルケニレン；

【化2】

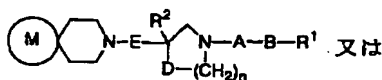


[環式基G：置換可シクロアルケン環、置換シクロアルカン環；環式基Ar：置換可アリール環、置換可ヘテロアリール環]

R³：アルキル； n：1-3}。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式 (I) で表わされる化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を*



{式中、

R¹ 及び R² は、同一若しくは異なって、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基、又は、置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール基を示し、

A は、メチレン基、カルボニル基又はスルホニル基を示し、

B は、単結合、炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基又は炭素数 2 乃至 4 個のアルケニレン基を示し、

D は、酸素原子又は硫黄原子を示し、

E は、炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基又は炭素数 2 乃至 4 個のアルケニレン基を示し、

【化 2】



{式中、

環式基 G は、炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルケン環、置換基群 B より選択される基で 1 乃至 2 個置換された炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルカン環、又は置換基群 B より選択される基で 1 乃至 2 個置換された炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルケン環を示し、

環式基 Ar は、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール環又は置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール環を示す。] を示し、

R³ は、低級アルキル基を示し、

n は、1 乃至 3 の整数を示す。ただし、

環式基 G の定義中、オキソ基のみで置換されている基、及び、低級アルカンスルホニル基のみで置換されている基を除く。}

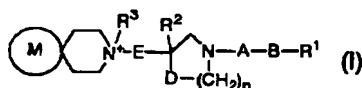
【置換基群 A】ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、及び、シアン基

【置換基群 B】オキソ基；水酸基；カルボキシル基；チオール基；並びに、窒素原子上の置換基として、置換基群 A で置換されていてもよい、低級アルキル、アリール及びアラルキル基、低級脂肪族アシル基、低級アルカンスルホニル基

【請求項 2】請求項 1 において、R¹ が、アリール基、

* 含有するタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤：

【化 1】



ヘテロアリール基又は下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

10 【請求項 3】請求項 1 において、R¹ が、アリール基又は下記置換基群 A¹ より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【置換基群 A¹】低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基

【請求項 4】請求項 1 乃至請求項 3 より選択されるいずれか 1 項において、R² が、アリール基又は置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

20 【請求項 5】請求項 1 乃至請求項 3 より選択されるいずれか 1 項において、R² が、置換基群 A より選択される基で置換されたアリール基であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項 6】請求項 1 乃至請求項 5 より選択されるいずれか 1 項において、A が、カルボニル基であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項 7】請求項 1 乃至請求項 6 より選択されるいずれか 1 項において、B が、単結合であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

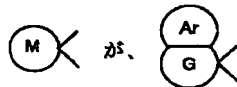
30 【請求項 8】請求項 1 乃至請求項 7 より選択されるいずれか 1 項において、D が、酸素原子であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項 9】請求項 1 乃至請求項 8 より選択されるいずれか 1 項において、E が、炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項 10】請求項 1 乃至請求項 8 より選択されるいずれか 1 項において、E が、炭素数 2 又は 3 個のアルキレン基であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項 11】請求項 1 乃至請求項 10 より選択されるいずれか 1 項において、

【化 3】



であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項 12】請求項 11 において、環式基 G が、置換基群 B より選択される基で 1 乃至 2 個置換されたシクロペンタン環若しくはシクロペンテン環であるタキキニン

介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項13】請求項11において、環式基Gが、1個のヒドロキシ基でされたシクロペンタン環若しくはシクロペンテン環であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項14】請求項1乃至請求項13より選択されるいずれか1項において、nが、1又は2であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項15】請求項1乃至請求項13より選択されるいずれか1項において、nが、2であるタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項16】請求項1において、下記より選択されるいずれか1つの化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を含有するタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤：

・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(3-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(3-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]。

【請求項17】請求項1において、下記より選択されるいずれか1つの化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を含有するタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤：

・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2-ヒドロキ

* シ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(3-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]。

【請求項18】喘息及び／又は気管支炎の予防又は治療に用いるための、請求項1乃至請求項17より選択されるいずれか1項に記載のタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項19】鼻炎の予防又は治療に用いるための、請求項1乃至請求項17より選択されるいずれか1項に記載のタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項20】アレルギーの予防又は治療に用いるための、請求項1乃至請求項17より選択されるいずれか1項に記載のタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項21】尿失禁の予防又は治療に用いるための、請求項1乃至請求項17より選択されるいずれか1項に記載のタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項22】潰瘍性大腸炎の予防又は治療に用いるための、請求項1乃至請求項17より選択されるいずれか1項に記載のタキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、タキキニン受容体(NK₁、NK₂及びNK₃)に対する拮抗作用を有する新規なスピロピペリジン誘導体に関する。

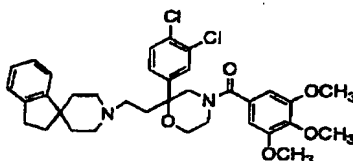
【0002】

【従来の技術】従来、タキキニンの受容体として、NK₁受容体、NK₂受容体及びNK₃受容体が存在することが知られており、それぞれのいずれかひとつに対して拮抗作用を示す化合物は多数知られている。近年では、タキキニンが介在する疾患をより効果的に予防又は治療する目的で、それら3種のサブタイプのうち、できるだけ多くのサブタイプを遮断するための化合物が注目され始め、NK₁受容体及びNK₂受容体の両方に対して拮抗作用を示す化合物が開発されている。

【0003】NK₁受容体及びNK₂受容体の両方に対する拮抗作用を有する化合物としては、例えば、下記化合物AがEP-776893号に開示されているが、この化合物がNK₃受容体に対する拮抗作用を有するとの報告はない。

【0004】

【化4】

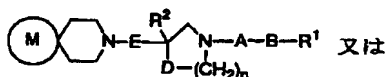


化合物A
(EP-776893)
例示化合物番号2-2012)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、タキニン受容体に対する拮抗作用を示す化合物について、永年、鋭意研究を行った結果、スピロピペリジン誘導体が、NK₁、NK₂及びNK₃受容体のすべてに対して拮抗作用を示し、毒性が少なく、体内動態が優れていることを見出して本発明を完成した。

【0006】更に、本発明の他の目的は、上記化合物を有効成分とする、新規なタキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤を提供することであり、そのタキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤を適用し得る疾患としては、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、抹消神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD）、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液-眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む*



【式中、R¹及びR²は、同一若しくは異なって、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、又は、置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基を示し、Aは、メチレン基、カルボニル基又はスルホニル基を示し、Bは、単結合、炭素数1乃至4個のアルキレン基又は炭素数2乃至4個のアルケニレン基を示し、Dは、酸素原子又は硫黄原子を示し、Eは、炭素数1乃至4個のアルキレン基又は炭素数2乃至4個のアルケニレン基を示し、

【0009】

【化6】



【式中、環式基Gは、炭素数5乃至8個のシクロアルケン環、置換基群Bより選択される基で1乃至2個置換された炭素数5乃至8個のシクロアルカン環、又は置換基群Bより選択される基で1乃至2個置換された炭素数5乃至8個のシクロアルケン環を示し、環式基Arは、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群Aより選択され

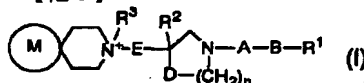
* 耽弱症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球增多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛；睡眠時無呼吸症候群を挙げることができる。本発明の新規なタキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤は、特に、喘息及び／又は気管支炎、鼻炎、アレルギー、尿失禁の予防剤又は治療剤として用いることができる。

【0007】

【課題を解決する手段】本発明は、(1)一般式(I)で表わされる化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を含有するタキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤に関する：

【0008】

【化5】



る基で1乃至3個置換されたアリール環又は置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール環を示す。]を示し、R³は、低級アルキル基を示し、nは、1乃至3の整数を示す。

【0010】ただし、環式基Gの定義中、オキソ基のみで置換されている基、及び、低級アルカンスルホニル基のみで置換されている基を除く。】

【置換基群A】ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、及び、シアノ基

【置換基群B】オキソ基；水酸基；カルボキシ基；チオール基；並びに、窒素原子上の置換基として、置換基群Aで置換されていてもよい、低級アルキル、アリール及びアラルキル基、低級脂肪族アシル基、低級アルカンスルホニル基。

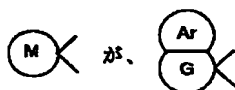
【0011】上記タキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤が有効成分として含有する化合物のうち、好適な化合物は、(2) R¹が、アリール基、ヘテロアリール基又は下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、(3) R¹が、ア

リール基又は下記置換基群A¹より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、(4) R²が、アリール基又は置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、(5) R²が、置換基群Aより選択される基で置換されたアリール基である化合物、(6) Aが、カルボニル基である化合物、(7) Bが、単結合である化合物、(8) Dが、酸素原子である化合物、(9) Eが、炭素数1乃至4個のアルキレン基である化合物、(10) Eが、炭素数2又は3個のアルキレン基である化合物、

(11)

【0012】

【化7】



である化合物、(12) 環式基Gが、置換基群Bより選択される基で1乃至2個置換されたシクロペンタン環若しくはシクロペンテン環である化合物、(13) 環式基Gが、1個のヒドロキシ基で置換されたシクロペンタン環若しくはシクロペンテン環である化合物、(14) nが、1又は2である化合物、及び(15) nが、2である化合物、並びにその薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体である。

【置換基群A¹】低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基更に、上記において、(2)及び(3)；(4)及び(5)；(6)；(7)；

(8)；(9)及び(10)；(11)乃至(13)；並びに(14)及び(15)の8群の各群から選択された要素を任意に組み合わせたような化合物も好適である。

(16) より更に好適な化合物としては、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(3-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(3-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]

ン] 及び・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [1H-インダン-1, 4'-ピペリジン]、並びにその薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を挙げることができ、(17) 最も好適な化合物としては、・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン] 及び・1- {2- [(2R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(3-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン]、並びにその薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を挙げるができる。

【0013】また、本発明の新規なタキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤は、特に、喘息及び/又は気管支炎、鼻炎、アレルギー、尿失禁、或いは潰瘍性大腸炎の予防剤又は治療剤として用いることができる。

【0014】上記一般式(I)において、R¹及びR²の定義における「アリール基」、R¹及びR²の定義における「置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」の「アリール基」、並びに、【置換基群B】の定義における「窒素原子上の置換基として、置換基群Aで置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」とは、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基を挙げる事ができ、好適にはフェニル基である。

【0015】尚、上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、5-インダニルのような基を挙げる事ができる。

【0016】R¹及びR²の定義における「ヘテロアリール基」並びにR¹及びR²の定義における「置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員芳香族複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような基を挙げる事ができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含む、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい5乃至7員芳香族複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チア

ジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような基を挙げることができ、更に好適には、ピリジル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラジニル及びチアゾリルである。

【0017】尚、上記「ヘテロアリール基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリル、キノリル、キノキサリルのような基を挙げることができる。

【0018】 R^1 、[置換基群A]及び[置換基群A¹]の定義における「低級アルキル基」並びに[置換基群B]の定義における「窒素原子上の置換基として、置換基群Aで置換されていてもよい、低級アルキル基」の「低級アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。

【0019】B及びEの定義における「炭素数1乃至4個のアルキレン基」とは、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレンのような炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基を挙げることができる。

【0020】Bについて、好適には、炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基である。

【0021】Eについて、好適には、炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基であり、更に好適には、エチレン、トリメチレンであり、最も好適には、エチレンである。

【0022】B及びEの定義における「炭素数2乃至4個のアルケニレン基」とは、エテニレン、2-プロペニレン、1-メチル-2-プロペニレン、2-メチル-2-プロペニレン、2-エチル-2-プロペニレン、2-ブテニレンのような炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルケニレン基を挙げることができ、好適には、エテニレン、2-プロペニレン又は3-ブテニレンであり、更に好適には、エテニレン又は2-プロペニレンである。

【0023】環式基Gが示す、「炭素数5乃至8個のシクロアルケン環」、及び「置換基群Bより選択される基で1乃至2個置換された炭素数5乃至8個のシクロアルケン環」の「炭素数5乃至8個のシクロアルケン環」と

しては、例えば、シクロプロペン環、シクロブテン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、シクロオクテン環を挙げることができる。好適には、「炭素数5乃至6個のシクロアルケン環」であり、更に好適には、シクロペンテン環である。

【0024】環式基Gが示す、「置換基群Bより選択される基で1乃至2個置換された炭素数5乃至8個のシクロアルカン環」の「炭素数5乃至8個のシクロアルカン環」としては、例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環を挙げることができる。好適には、「炭素数5乃至6個のシクロアルカン環」であり、更に好適には、シクロペンタン環である。

【0025】環式基Arの定義における、「アリール環」並びに「置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール環」の「アリール環」とは、ベンゼン環、インデン環、ナフタレン環、フェナンスレン環、アントラセニル環のような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素環を示し、好適にはベンゼン環を示す。

【0026】環式基Arの定義における、「ヘテロアリール環」並びに「置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール環」の「ヘテロアリール環」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員芳香族複素環を示し、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、アゼピン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、チアジアゾール環、ピラン環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環のような環を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含む、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員芳香族複素環基を示し、例えば、ピロール環、アゼピン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、チアジアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環のような基を挙げることができ、更に好適には、ピリジン環、イミダゾール環、オキサゾール環、ピラジン環及びチアゾール環である。

【0027】すなわち、下記一般式

【0028】

【化8】



が示す基としては、例えば、2-ヒドロキシインダン-1, 1-ジイル (特に、2S-ヒドロキシインダン-1, 1-ジイル)、3-ヒドロキシインダン-1, 1-

ジイル、2, 3-ジヒドロキシインダン-1, 1-ジイル、インデン-1, 1-ジイル等を挙げることができる。

【0029】〔置換基群A〕の定義における「ハロゲン原子」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり、好適には、弗素原子、塩素原子である。

【0030】〔置換基群A〕及び〔置換基群A¹〕の定義における「ハロゲン低級アルキル基」とは、前記「ハロゲン原子」が「低級アルキル基」に結合した基をいい、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジブromoエチルのような基を挙げることができ、好適には、トリフルオロメチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル及び2-フルオロエチルである。

【0031】〔置換基群A〕及び〔置換基群A¹〕の定義における「低級アルコキシ基」並びに〔置換基群A〕の定義における「低級アルコキシカルボニル基」の「低級アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。

【0032】〔置換基群A〕の定義における「低級脂肪族アシル基」；「低級脂肪族アシルアミノ基」の「低級脂肪族アシル基」；並びに、〔置換基群B〕の定義における「窒素原子上の置換基として、低級脂肪族アシル基」の「低級脂肪族アシル基」とは、炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル及びイソバレリルを挙げることができ、好適には、アセチル及びプロピオニルである。

【0033】〔置換基群B〕の定義における「窒素原子上の置換基として、置換基群Aで置換されていてもよい、アラルキル基」の「アラルキル基」とは、前記「アリール基」が前記「低級アルキル基」に結合した基をいい、例えば、ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、インデニルメチル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、ジフェニルメチル、トリフ

エニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシルを挙げることができ、好適には、「アリール基」部分がベンゼンであり、「低級アルキル基」の炭素数が1乃至4個の「アラルキル基」であり、更に好適には、ベンジル基及びフェネチル基である。

【0034】〔置換基群B〕の定義における「窒素原子上の置換基として、低級アルカンスルホニル基」の「低級アルカンスルホニル基」とは、前記「低級アルキル基」がスルホニルに結合した基を示し、好適には、メタンスルホニル、エタンスルホニル、1-プロパンスルホニルのような炭素数1乃至4個のアルカンスルホニル基を示す。

【0035】R¹は、好適には、アリール基、ヘテロアリール基又は置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基であり、更に好適には、アリール基又は置換基群A¹より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基であり、より更に好適には、置換基群A¹より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基であり、最も好適には、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されたアリール基である。

【0036】R²は、好適には、アリール基又は置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基であり、更に好適には置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基であり、より更に好適には、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたアリール基であり、最も好適には、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基である。

【0037】

【化9】



は、好適には、環式基Gとピペリジン環とのスピロ結合を構成する炭素原子に隣接する炭素原子及びそのとなり

の炭素原子が、環式基Arの一部を構成すると同時に、環式基Gの一部を構成している基である。

【0038】「その薬理上許容される塩」とは、上記一般式(I)を有する化合物は塩にすることができるので、その塩を示す。

【0039】上記一般式(I)を有する化合物と酸により形成される塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。更に好適には、ハロゲン化水素酸塩又は有機酸塩であり、より更に好適には、ハロゲン化水素酸塩であり、最も好適には、塩酸塩である。

【0040】一方、上記一般式(I)を有する化合物と塩基により形成される塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、 α -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0041】又、上記一般式(I)を有する化合物は、分子内のピペリジノ基の窒素原子をR³基で修飾することにより、4級アミンにすることができるので、このようなカチオンを有する化合物と、アニオン(アニオンとなるものであれば特に限定はないが、例えば、塩素イオン、沃素イオンのようなハロゲンイオンを挙げることができる。)との塩も本発明に包含される。

【0042】更に、上記一般式(I)を有する化合物は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。「そのエステル又はその他の誘導体」とは、本発明の化合物が有する官能基(例え

ば、水酸基、カルボキシ基、アミノ基など)を、常法にしたがって、保護基などで修飾することによって得られる化合物であって、生体に投与することによって、上記一般式(I)を有する化合物に変換される誘導体を示す。そのような誘導体か否かは、その化合物をラットやマウスのような実験動物に静脈内若しくは経口投与し、その後の動物の体液を調べ、上記一般式(I)を有する化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。

【0043】「そのエステル」とは、上記一般式(I)を有する化合物は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」及び「カルボキシ基のエステル」を挙げることができ、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

【0044】「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

【0045】「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、前記「低級脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフランニル又はテトラヒドロチオフランニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ- t -ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1- (イソプロボキシ) エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチル

ジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、3, 5-ジ(トリフルオロメチル)ベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラ

ルキル基」；前記「低級アルコキシカルボニル基」；前記「アルケニルオキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる。

【0046】「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、前記「低級アルキル基」；エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような低級アルケニル基；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような低級アルキニル基；前記「ハロゲン低級アルキル」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「低級脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；前記「アラルキル基」；前記「シリル基」を挙げることができる。

【0047】「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような1-

(「低級脂肪族アシル」オキシ)「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-(「シクロアルキル」カルボニルオキシ)「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-(「芳香族アシル」オキシ)「低級アルキル基」等の1-(アシルオキシ)「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロボキシカルボニルオキシメチル、イソプロボキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ(シクロヘキシル)メチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(プロボキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソブ

ロボキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (tert-ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、2- (メトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (エトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (プロボキシカルボニルオキシ) エチル、2- (イソプロボキシカルボニルオキシ) エチル、2- (ブトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、2- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、2- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (プロボキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (イソプロボキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (プロボキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (イソプロボキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ヘキシルのような (低級アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基；
 (5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキ

ソレン-4-イル) メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基；等の「カルボニルオキシアルキル基」；フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」；前記「低級脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1- (アシルオキシ) アルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、好適には、「カルボニルオキシアルキル基」である。

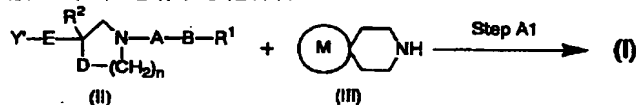
【0048】一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、メトキシエチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1- (イソプロボキシ) エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシエチル、エトキシメチル、n-プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、n-ブトキシメチル、tert-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス (2-クロロエトキシ) メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」；メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；シアノメチル、2-シアノエチルのような「シアノ」低級アルキル基；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基；2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのような「ハロゲンで置換されていてもよい」低級アルキル「スルホニル」低級アルキル基；2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」；前記「1- (アシルオキシ) 「低級アルキル基」」；前記「フタリジル基」；前記「アリール基」；前記「低級アルキル基」；カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」；及びフェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができる。

【0049】「その他の誘導体」とは、本発明の化合物 (I) がアミノ基及び/又はカルボキシ基を有する場合、上記「そのエステル」以外の誘導体にするので、その誘導体を示す。そのような誘導体としては、例えばアミド誘導体を挙げることができる。

【0050】上記一般式(I)を有する化合物は、分子内に不斉炭素を有し、各々がR配位又はS配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

【0051】

【発明の実施の形態】上記一般式(I)を有する化合物*



上記式中、 R^1 、 R^2 、A、B、D、E、環式基M及びnは、前記と同意義を示す。

【0053】Y'は、通常、求核残基として脱離する基であれば特に限定はないが、好適には、塩素、臭素、碘素のようなハロゲン原子；トリクロロメチルオキシのようなトリハロゲノメチルオキシ基；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲノ低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基を挙げることができ、更に好適には、ハロゲン原子及び低級アルカンスルホニルオキシ基である。

【0054】Step A1は、化合物(II)と化合物(III)とを、溶媒中、塩基の存在下に、反応させ、化合物(I)を製造する工程である。

【0055】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、更に好適には、アミド類、エーテル類及びニトリル類であり、最も好適には、アミド類である。

*は、以下に記載する方法によって製造することができる。

[A法]

【0052】

【化10】

【0056】使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、沃化カリウムのような金属沃化物と、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類又は弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類との組み合わせ、或は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、更に好適には、金属沃化物と無機塩基類との組み合わせであり、最も好適には、金属沃化物とアルカリ金属炭酸水素塩類との組み合わせである。

【0057】反応温度は、0℃乃至150℃で行なわれるが、好適には、20℃乃至120℃である。

【0058】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分間乃至48時間であり、好適には、1時間乃至12時間である。

【0059】また、一般式(I)の化合物において、環式基Gを構成する炭素原子のうち、ピペリジン環に隣接する炭素原子以外の炭素原子が水酸基で置換されている化合物を製造する場合には、まず上記A法にしたがって対応するケトン誘導体を合成し、次いでその化合物を還元することにより製造することができる。

【0060】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定

はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、更に好適には、アルコール類であり、最も好適には、エタノールである。

【0061】使用される還元剤としては、通常、還元剤として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；水素化テルルナトリウム；ジ（イソブチル）アルミニウムヒドリド、ジ（メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムジヒドリドのような水素化有機アルミニウム系還元剤等のヒドリド試薬を挙げることができ、更に好適には、水素化ホウ素アルカリ金属、水素化有機アルミニウム系還元剤であり、最も好適には、水素化ホウ素アルカリ金属である。

【0062】反応温度は -78°C 乃至 50°C で行なわれるが、好適には、 -20°C 乃至 20°C である。

【0063】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至2時間である。

【0064】上記各反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

【0065】例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

【0066】得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0067】尚、原料化合物については、市販品を購入するか又は公知の方法に準じて容易に合成することができる。例えば、前記一般式（I I）を有する化合物は、EP-776893号等に示したがつて製造することができ、前記一般式（I I I）を有する化合物は、米国特許5,578,593等に示したがつて製造することができる。

【0068】上記一般式（I）を有する化合物は、タキキニンに対して優れた拮抗作用を有し、 NK_1 、 NK_2 及び NK_3 受容体に対して優れた拮抗活性を有し、優れた経口吸収性を有し、且つ、毒性も少ないので、タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤として有用であり、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；睡眠時無呼吸症；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、抹消神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD）、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液-眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽溺症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛の予防剤及び治療剤として有用である。

【0069】上記一般式（I）を有する化合物の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -澱粉、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒ

ドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイゾルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、前記賦形剤と同様の化合物、及び、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0070】その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当り、下限として、0.01mg/kg体重（好ましくは、0.1mg/kg体重）、上限として、100mg/kg体重（好ましくは、50mg/kg体重）を、静脈内投与の場合には、1回当り、下限として、0.01mg/kg体重（好ましくは、*40

元素分析値（ $C_{35}H_{40}N_2O_6 \cdot 0.5H_2O$ として%）

計算値：C；63.25，H；6.22，N；4.21，Cl；10.67

実測値：C；63.24，H；6.37，N；4.14，Cl；10.41

【0073】

【実施例2】1-〔2-〔(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル〕エチル〕スピロ〔(3-ヒドロキシ)インダノン-1,4'-ビペリジン〕（後記化合物番号106）

【0074】

*0.05mg/kg体重）、上限として、100mg/kg体重（好ましくは、50mg/kg体重）を1日当り1乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。

【0071】

【実施例】以下に、実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

【0072】

【実施例1】1-〔2-〔(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル〕エチル〕スピロ〔(2-ヒドロキシ)インダノン-1,4'-ビペリジン〕（後記化合物番号138）

2-〔(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル〕エタノール　メタンスルフォネート200mg（0.37ミリモル）、及び参考例3で得られたスピロ〔(2-ヒドロキシ)インダノン-1,4'-ビペリジン〕塩酸塩96mg（0.40ミリモル）、炭酸水素ナトリウム92mg（1.10ミリモル）、ヨウ化カリウム91mg（0.55ミリモル）を無水ジメチルホルムアミド4ml中に懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃にて8時間加熱した。反応液に水を加え、次いで酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン：メタノール=10：1）にて精製を行い、目的化合物を白色結晶として175mg（73%）得た。

$[\alpha]_D^{25} + 11.8^\circ$ （ $c=0.56$ 、クロロホルム）

30 核磁気共鳴スペクトル（400MHz， $CDCl_3$ ） δ ppm：7.16-7.67（7H，m），6.52（2H，s），4.40（1H，s），3.85（9H，s），3.37-4.04（6H，m），3.27（1H，dd， $J=16.7, 5.3$ Hz），2.82（1H，d， $J=16.7$ Hz），2.62-2.88（2H，m），1.49-2.40（10H，m）
赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} （KBr）：3432，2934，1634，1584
マスマスペクトル（FAB） m/z ：655〔（M+H）⁺〕

【実施例2a】1-〔2-〔(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル〕エチル〕スピロ〔(3-インダノン)-1,4'-ビペリジン〕

2-〔(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル〕エタノール　メタンスルフォネート200mg

g (0.37ミリモル)、及び参考例5で得られたスピロ [(3-インダノン)-1, 4'-ピペリジン] 塩酸塩 95mg (0.40ミリモル)、炭酸水素ナトリウム 92mg (1.10ミリモル)、ヨウ化カリウム 91mg (0.55ミリモル) を無水ジメチルホルムアミド 4ml 中に懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃にて8時間加熱した。反応液に水を加え、次いで酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; 塩化メチレン: メタノール=10:1) にて精製を行い、目的化合物を白色結晶として 167mg (70%) 得た。

*

元素分析値 ($C_{35}H_{38}N_2O_6 \cdot 0.5H_2O$ として%)

計算値: C; 63.44, H; 5.93, N; 4.22, Cl; 10.70

実測値: C; 63.63, H; 6.20, N; 4.11, Cl; 10.26

【0075】

【実施例2b】1-{2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(3-ヒドロキシ)インダノン-1, 4'-ピペリジン]

水素化ホウ素ナトリウム 24mg (0.62ミリモル) をエタノール 1ml 中に溶解させ、氷冷下、実施例2aで合成した1-{2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(3-インダノン)-1, 4'-ピペリジン] 100mg (0.16ミリモル) をエタノール 1ml 中に溶解した溶液を加え、窒素雰囲気下、2時間撹拌した。反応液に水を加え、次いで酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残渣

元素分析値 ($C_{35}H_{40}N_2O_6 \cdot 0.5H_2O$ として%)

計算値: C; 63.25, H; 6.22, N; 4.21, Cl; 10.67

実測値: C; 63.62, H; 6.35, N; 4.05, Cl; 10.22

【0076】

【実施例3】1-{2-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダノン-1, 4'-ピペリジン]

(後記化合物番号138)

2-[(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エタノール メタンスルフォネート 300mg (0.547ミリモル)、参考例7で得られたスピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダノン-1, 4'-ピペリジン] 塩酸塩 144mg (0.602ミリモル)、炭酸水素ナトリウム 138mg (1.64ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム 136mg (0.821ミリモル) をジメチルアセトアミド 6.0ml に懸濁させ、80℃で8時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシ

* $[\alpha]_D^{25} + 4.3^\circ$ (c=0.53、クロロホルム)

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.29-7.78 (7H, m), 6.49 (2H, s), 3.85 (9H, s), 3.30-3.92 (6H, m), 2.74-2.96 (2H, m), 2.52 (2H, s), 1.93-2.30 (8H, m), 1.47-1.50 (2H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3416, 2933, 1714, 1637, 1603

マスペクトル (FAB) m/z: 653 [(M+H)⁺]

20

※ 残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; 塩化メチレン: メタノール=10:1) にて精製を行い、目的化合物を白色結晶として 80mg (78%) 得た。

$[\alpha]_D^{25} + 8.3^\circ$ (c=0.52、クロロホルム)

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.19-7.69 (7H, m), 6.50 (2H, s), 5.23 (1H, t, J=5.9Hz), 3.85 (9H, s), 3.41-4.02 (6H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 1.37-2.45 (12H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3424, 2928, 1634, 1584

マスペクトル (EI) m/z: 654 (M⁺)

ウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 15g、展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→1:3、塩化メチレン: メタノール=50:1→20:1) で精製し、1-{2-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ]インダノン-1, 4'-ピペリジン] 297mg (収率: 83%) を白色結晶として得た。

融点: 121℃

$[\alpha]_D^{25} + 23.6^\circ$ (c=0.96、クロロホルム)

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.67-7.16 (7H, m), 6.52 (2H, br. s), 4.40 (1H, br. s), 3.85 (9H, s), 4.04-3.37 (6H, m), 3.27 (1H, dd, J=16.7Hz, 5.

3 Hz), 2.82 (1H, d, J=16.7 Hz),
2.88-2.62 (2H, m), 2.40-1.49
(10H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 342 *

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として%)

計算値: C; 62.41, H; 6.29, N; 4.16, Cl; 10.53

実測値: C; 62.33, H; 6.27, N; 3.90, Cl; 10.49

【0077】

【実施例4】1-{2-(2R)-(3,4-ジクロロ
フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイ
ル)モルホリン-2-イル}エチル}スピロ[(2
S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

塩酸塩 (後記化合物番号138・塩酸塩)

実施例3で得られた1-{2-(2R)-(3,4-ジ
クロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベン
ゾイル)モルホリン-2-イル}エチル}スピロ

[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペ
リジン] 297mg (0.453ミリモル) をエタノール

3.0ml に溶解し、この溶液に、氷冷下、4N塩酸

-1,4-ジオキサソ 0.57ml を加え30分間攪拌

した。溶媒を減圧下留去した後、エーテルで洗浄し1-

{2-(2R)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベン
ゾイル)モルホリン-2-イル}エチル}スピロ[(2S)-ヒドロキシ] ※

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として%)

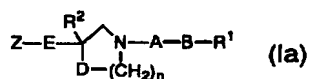
計算値: C; 59.96, H; 5.89, N; 4.00, Cl; 15.17

実測値: C; 59.94, H; 5.81, N; 3.94, Cl; 15.22。

【0078】以下に示す化合物も、前記実施例と同様に
して合成される。

【0079】

【化11】



* 7, 2933, 1634, 1584, 1465, 142
8, 1415, 1330, 1237, 1128

マスペクトル (FAB) m/z : 655 [(M+H)

※インダン-1,4'-ビペリジン] 塩酸塩 304mg

(収率: 97%) を白色固体として得た。

融点: 169°C

$[\alpha]_D^{25} + 30.5^\circ$ ($c=1.0$, メタノール)

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO) δ p

pm: 10.78 (1H, m), 7.88-7.32
(3H, m), 7.27-7.06 (4H, m), 6.

76-6.61 (2H, m), 4.93-4.92 (1
H, m), 4.39-4.38 (1H, m), 3.81

(6H, s), 3.70 (3H, s), 4.22-2.
58 (15H, m), 2.41-1.18 (4H,

m), 1.69-1.48 (1H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 336
0, 2937, 2561, 1635, 1584, 146

4, 1427, 1330, 1237, 1127
マスペクトル (FAB) m/z : 655 ([M+H]

フリー体)

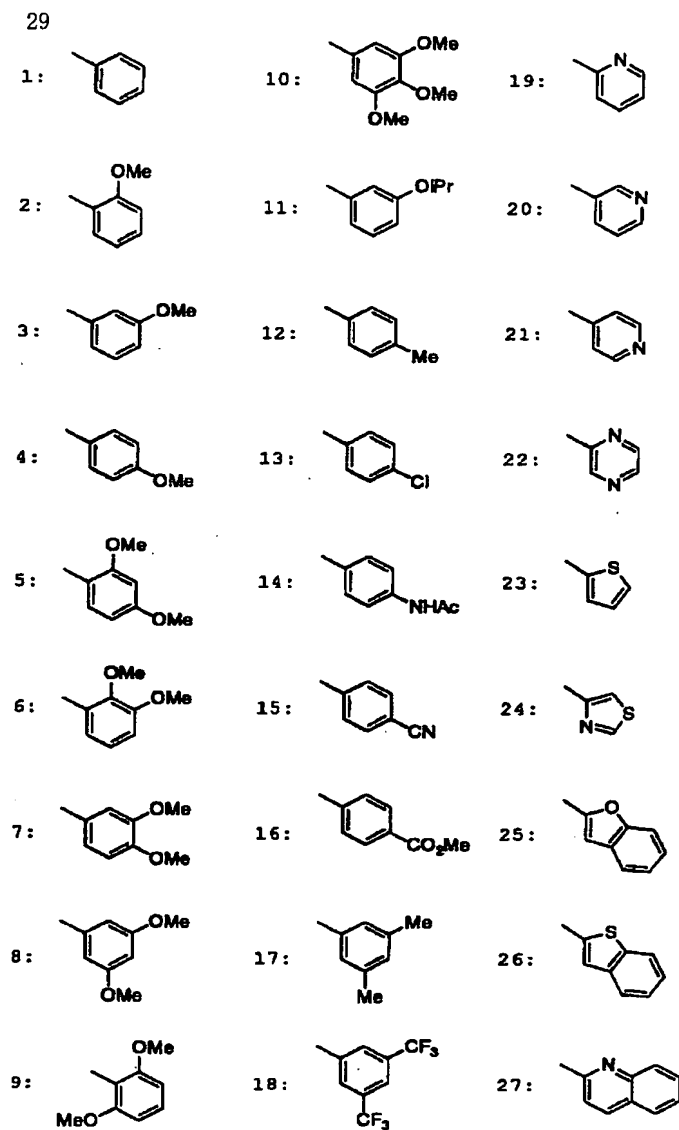
尚、以下の表中、「Ac」はアセチル基を示し、「Me」は
メチル基を示し、「Ph」はフェニル基を示し、「iPr」

30 はイソプロピル基を示し、各置換基 (表中「置」と表
示) は以下の基を示す。

【0080】

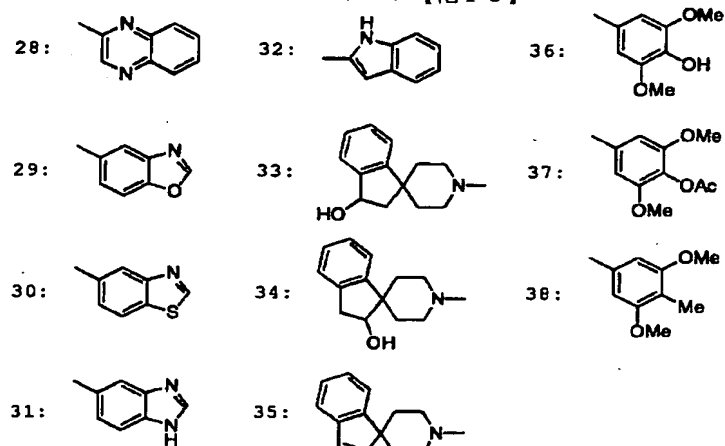
【化12】

(16)

特開 2001-31570
30

【0081】

* * 【化13】



【表1】

表 1

化合物 番 号	R ¹	R ²	A	B	n	D	E	Z
1	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
2	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
3	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
4	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
5	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
6	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
7	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
8	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
9	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
10	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
11	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
12	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
13	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
14	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
15	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
16	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
17	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
18	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
19	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
20	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
21	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
22	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
23	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
24	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
25	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
26	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
27	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
28	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
29	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
30	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
31	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
32	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33
33	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
34	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
35	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
36	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
37	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
38	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
39	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
40	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
41	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
42	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
43	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
44	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
45	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34

33

34

46	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
47	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
48	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
49	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
50	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
51	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
52	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
53	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
54	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
55	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
56	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
57	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
58	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
59	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
60	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
61	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
62	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
63	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
64	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34
65	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
66	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
67	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
68	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
69	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
70	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
71	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
72	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
73	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
74	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
75	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
76	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
77	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
78	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
79	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
80	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
81	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
82	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
83	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
84	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
85	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
86	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
87	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
88	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
89	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
90	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
91	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
92	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
93	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
94	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
95	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35

35

36

96	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35
97	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
98	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
99	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
100	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
101	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
102	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
103	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
104	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
105	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
106	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
107	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
108	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
109	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
110	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
111	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
112	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
113	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
114	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
115	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
116	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
117	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
118	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
119	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
120	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
121	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
122	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
123	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
124	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
125	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
126	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
127	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
128	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
129	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
130	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
131	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
132	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
133	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
134	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
135	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
136	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
137	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
138	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
139	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
140	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
141	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
142	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
143	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
144	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
145	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34

37

38

146	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
147	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
148	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
149	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
150	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
151	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
152	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
153	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
154	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
155	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
156	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
157	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
158	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
159	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
160	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
161	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
162	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
163	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
164	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
165	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
166	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
167	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
168	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
169	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
170	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
171	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
172	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
173	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
174	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
175	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
176	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
177	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
178	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
179	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
180	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
181	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
182	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
183	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
184	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
185	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
186	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
187	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
188	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
189	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
190	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
191	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
192	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
193	置1	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
194	置2	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
195	置3	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33

39								
196	置4	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
197	置5	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
198	置6	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
199	置7	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
200	置8	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
201	置9	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
202	置10	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
203	置11	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
204	置12	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
205	置13	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
206	置14	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
207	置15	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
208	置16	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
209	置17	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
210	置18	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
211	置19	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
212	置20	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
213	置21	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
214	置22	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
215	置23	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
216	置24	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
217	置25	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
218	置26	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
219	置27	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
220	置28	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
221	置29	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
222	置30	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
223	置31	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
224	置32	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
225	置1	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
226	置2	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
227	置3	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
228	置4	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
229	置5	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
230	置6	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
231	置7	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
232	置8	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
233	置9	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
234	置10	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
235	置11	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
236	置12	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
237	置13	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
238	置14	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
239	置15	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
240	置16	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
241	置17	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
242	置18	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
243	置19	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
244	置20	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
245	置21	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34

41								
246	置22	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
247	置23	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
248	置24	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
249	置25	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
250	置26	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
251	置27	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
252	置28	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
253	置29	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
254	置30	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
255	置31	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
256	置32	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
257	置1	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
258	置2	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
259	置3	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
260	置4	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
261	置5	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
262	置6	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
263	置7	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
264	置8	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
265	置9	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
266	置10	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
267	置11	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
268	置12	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
269	置13	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
270	置14	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
271	置15	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
272	置16	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
273	置17	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
274	置18	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
275	置19	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
276	置20	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
277	置21	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
278	置22	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
279	置23	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
280	置24	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
281	置25	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
282	置26	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
283	置27	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
284	置28	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
285	置29	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
286	置30	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
287	置31	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
288	置32	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
289	置1	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
290	置2	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
291	置3	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
292	置4	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
293	置5	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
294	置6	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
295	置7	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33

43									
296	置8	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
297	置9	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
298	置10	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
299	置11	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
300	置12	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
301	置13	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
302	置14	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
303	置15	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
304	置16	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
305	置17	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
306	置18	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
307	置19	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
308	置20	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
309	置21	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
310	置22	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
311	置23	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
312	置24	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
313	置25	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
314	置26	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
315	置27	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
316	置28	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
317	置29	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
318	置30	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
319	置31	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
320	置32	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
321	置1	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
322	置2	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
323	置3	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
324	置4	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
325	置5	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
326	置6	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
327	置7	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
328	置8	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
329	置9	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
330	置10	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
331	置11	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
332	置12	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
333	置13	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
334	置14	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
335	置15	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
336	置16	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
337	置17	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
338	置18	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
339	置19	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
340	置20	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
341	置21	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
342	置22	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
343	置23	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
344	置24	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
345	置25	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	

45								
346	置26	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
347	置27	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
348	置28	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
349	置29	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
350	置30	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
351	置31	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
352	置32	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
353	置1	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
354	置2	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
355	置3	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
356	置4	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
357	置5	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
358	置6	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
359	置7	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
360	置8	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
361	置9	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
362	置10	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
363	置11	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
364	置12	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
365	置13	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
366	置14	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
367	置15	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
368	置16	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
369	置17	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
370	置18	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
371	置19	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
372	置20	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
373	置21	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
374	置22	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
375	置23	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
376	置24	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
377	置25	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
378	置26	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
379	置27	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
380	置28	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
381	置29	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
382	置30	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
383	置31	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
384	置32	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35

【表 2】

表 1 (続き)

化合物								
番 号	R ¹	R ²	A	B	n	D	E	Z
385	置1	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
386	置2	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
387	置3	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
388	置4	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33

389	置5	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
390	置6	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
391	置7	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
392	置8	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
393	置9	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
394	置10	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
395	置11	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
396	置12	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
397	置13	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
398	置14	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
399	置15	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
400	置16	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
401	置17	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
402	置18	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
403	置19	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
404	置20	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
405	置21	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
406	置22	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
407	置23	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
408	置24	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
409	置25	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
410	置26	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
411	置27	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
412	置28	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
413	置29	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
414	置30	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
415	置31	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
416	置32	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
417	置1	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
418	置2	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
419	置3	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
420	置4	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
421	置5	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
422	置6	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
423	置7	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
424	置8	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
425	置9	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
426	置10	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
427	置11	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
428	置12	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
429	置13	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
430	置14	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
431	置15	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
432	置16	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
433	置17	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
434	置18	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
435	置19	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
436	置20	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
437	置21	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
438	置22	4-FPh	C0	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34

49								
439	置23	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
440	置24	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
441	置25	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
442	置26	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
443	置27	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
444	置28	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
445	置29	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
446	置30	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
447	置31	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
448	置32	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
449	置1	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
450	置2	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
451	置3	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
452	置4	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
453	置5	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
454	置6	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
455	置7	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
456	置8	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
457	置9	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
458	置10	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
459	置11	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
460	置12	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
461	置13	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
462	置14	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
463	置15	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
464	置16	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
465	置17	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
466	置18	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
467	置19	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
468	置20	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
469	置21	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
470	置22	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
471	置23	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
472	置24	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
473	置25	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
474	置26	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
475	置27	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
476	置28	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
477	置29	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
478	置30	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
479	置31	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
480	置32	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
481	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
482	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
483	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
484	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
485	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
486	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
487	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
488	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33

51

52

489	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
490	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
491	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
492	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
493	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
494	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
495	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
496	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
497	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
498	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
499	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
500	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
501	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
502	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
503	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
504	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
505	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
506	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
507	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
508	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
509	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
510	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
511	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
512	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
513	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
514	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
515	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
516	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
517	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
518	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
519	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
520	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
521	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
522	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
523	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
524	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
525	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
526	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
527	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
528	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
529	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
530	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
531	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
532	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
533	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
534	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
535	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
536	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
537	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
538	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34

53

54

539	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
540	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
541	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
542	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
543	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
544	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
545	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
546	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
547	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
548	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
549	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
550	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
551	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
552	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
553	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
554	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
555	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
556	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
557	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
558	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
559	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
560	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
561	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
562	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
563	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
564	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
565	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
566	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
567	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
568	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
569	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
570	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
571	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
572	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
573	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
574	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
575	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
576	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
577	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
578	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
579	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
580	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
581	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
582	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
583	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
584	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
585	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
586	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
587	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
588	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33

589	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
590	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
591	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
592	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
593	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
594	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
595	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
596	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
597	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
598	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
599	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
600	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
601	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
602	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
603	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
604	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
605	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
606	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
607	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
608	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
609	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
610	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
611	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
612	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
613	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
614	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
615	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
616	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
617	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
618	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
619	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
620	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
621	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
622	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
623	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
624	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
625	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
626	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
627	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
628	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
629	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
630	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
631	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
632	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
633	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
634	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
635	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
636	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
637	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
638	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34

57

58

639	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
640	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
641	置1	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
642	置2	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
643	置3	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
644	置4	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
645	置5	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
646	置6	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
647	置7	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
648	置8	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
649	置9	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
650	置10	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
651	置11	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
652	置12	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
653	置13	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
654	置14	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
655	置15	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
656	置16	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
657	置17	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
658	置18	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
659	置19	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
660	置20	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
661	置21	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
662	置22	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
663	置23	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
664	置24	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
665	置25	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
666	置26	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
667	置27	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
668	置28	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
669	置29	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
670	置30	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
671	置31	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
672	置32	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
673	置1	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
674	置2	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
675	置3	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
676	置4	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
677	置5	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
678	置6	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
679	置7	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
680	置8	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
681	置9	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
682	置10	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
683	置11	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
684	置12	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
685	置13	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
686	置14	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
687	置15	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
688	置16	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33

59									
689	置17	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
690	置18	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
691	置19	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
692	置20	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
693	置21	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
694	置22	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
695	置23	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
696	置24	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
697	置25	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
698	置26	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
699	置27	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
700	置28	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
701	置29	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
702	置30	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
703	置31	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
704	置32	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
705	置1	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
706	置2	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
707	置3	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
708	置4	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
709	置5	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
710	置6	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
711	置7	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
712	置8	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
713	置9	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
714	置10	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
715	置11	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
716	置12	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
717	置13	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
718	置14	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
719	置15	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
720	置16	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
721	置17	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
722	置18	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
723	置19	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
724	置20	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
725	置21	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
726	置22	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
727	置23	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
728	置24	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
729	置25	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
730	置26	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
731	置27	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
732	置28	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
733	置29	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
734	置30	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
735	置31	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
736	置32	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
737	置1	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
738	置2	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	

61									
739	置3	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
740	置4	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
741	置5	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
742	置6	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
743	置7	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
744	置8	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
745	置9	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
746	置10	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
747	置11	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
748	置12	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
749	置13	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
750	置14	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
751	置15	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
752	置16	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
753	置17	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
754	置18	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
755	置19	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
756	置20	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
757	置21	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
758	置22	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
759	置23	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
760	置24	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
761	置25	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
762	置26	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
763	置27	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
764	置28	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
765	置29	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
766	置30	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
767	置31	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
768	置32	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	

【0082】

* * 【表3】
表1 (続き)

化合物 番 号	R ¹	R ²	A	B	n	D	E	Z
769	置1	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
770	置2	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
771	置3	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
772	置4	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
773	置5	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
774	置6	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
775	置7	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
776	置8	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
777	置9	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
778	置10	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
779	置11	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
780	置12	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
781	置13	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33

63									
782	置14	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
783	置15	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
784	置16	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
785	置17	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
786	置18	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
787	置19	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
788	置20	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
789	置21	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
790	置22	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
791	置23	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
792	置24	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
793	置25	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
794	置26	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
795	置27	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
796	置28	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
797	置29	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
798	置30	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
799	置31	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
800	置32	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
801	置1	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
802	置2	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
803	置3	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
804	置4	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
805	置5	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
806	置6	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
807	置7	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
808	置8	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
809	置9	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
810	置10	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
811	置11	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
812	置12	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
813	置13	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
814	置14	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
815	置15	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
816	置16	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
817	置17	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
818	置18	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
819	置19	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
820	置20	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
821	置21	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
822	置22	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
823	置23	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
824	置24	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
825	置25	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
826	置26	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
827	置27	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
828	置28	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
829	置29	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
830	置30	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
831	置31	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	

65

66

832	置32	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
833	置1	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
834	置2	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
835	置3	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
836	置4	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
837	置5	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
838	置6	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
839	置7	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
840	置8	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
841	置9	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
842	置10	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
843	置11	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
844	置12	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
845	置13	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
846	置14	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
847	置15	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
848	置16	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
849	置17	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
850	置18	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
851	置19	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
852	置20	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
853	置21	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
854	置22	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
855	置23	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
856	置24	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
857	置25	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
858	置26	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
859	置27	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
860	置28	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
861	置29	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
862	置30	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
863	置31	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
864	置32	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
865	置1	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
866	置2	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
867	置3	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
868	置4	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
869	置5	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
870	置6	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
871	置7	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
872	置8	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
873	置9	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
874	置10	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
875	置11	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
876	置12	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
877	置13	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
878	置14	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
879	置15	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
880	置16	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
881	置17	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33

67

68

882	置18	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
883	置19	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
884	置20	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
885	置21	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
886	置22	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
887	置23	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
888	置24	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
889	置25	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
890	置26	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
891	置27	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
892	置28	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
893	置29	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
894	置30	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
895	置31	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
896	置32	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
897	置1	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
898	置2	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
899	置3	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
900	置4	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
901	置5	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
902	置6	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
903	置7	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
904	置8	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
905	置9	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
906	置10	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
907	置11	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
908	置12	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
909	置13	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
910	置14	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
911	置15	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
912	置16	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
913	置17	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
914	置18	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
915	置19	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
916	置20	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
917	置21	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
918	置22	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
919	置23	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
920	置24	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
921	置25	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
922	置26	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
923	置27	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
924	置28	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
925	置29	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
926	置30	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
927	置31	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
928	置32	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
929	置1	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
930	置2	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
931	置3	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35

69									
932	置4	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
933	置5	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
934	置6	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
935	置7	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
936	置8	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
937	置9	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
938	置10	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
939	置11	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
940	置12	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
941	置13	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
942	置14	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
943	置15	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
944	置16	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
945	置17	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
946	置18	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
947	置19	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
948	置20	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
949	置21	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
950	置22	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
951	置23	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
952	置24	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
953	置25	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
954	置26	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
955	置27	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
956	置28	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
957	置29	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
958	置30	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
959	置31	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
960	置32	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
961	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33	
962	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33	
963	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置33	
964	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34	
965	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34	
966	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置34	
967	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35	
968	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35	
969	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	CH ₂ CH ₂	置35	
970	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
971	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
972	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
973	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
974	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
975	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34	
976	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35	
977	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35	
978	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35	
979	置36	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
980	置37	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	
981	置38	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33	

71

982	置36	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
983	置37	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
984	置38	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
985	置36	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
986	置37	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
987	置38	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
988	置36	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
989	置37	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
990	置38	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
991	置36	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
992	置37	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
993	置38	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
994	置36	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
995	置37	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
996	置38	4-ClPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
997	置36	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
998	置37	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
999	置38	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置33
1000	置36	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
1001	置37	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
1002	置38	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置34
1003	置36	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
1004	置37	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
1005	置38	4-FPh	CO	単結合	2	0	CH ₂ CH ₂	置35
1006	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
1007	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
1008	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置33
1009	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
1010	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
1011	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置34
1012	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
1013	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
1014	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	1	0	(CH ₂) ₃	置35
1015	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
1016	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
1017	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
1018	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
1019	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
1020	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
1021	置36	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
1022	置37	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
1023	置38	3,4-diClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
1024	置36	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
1025	置37	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
1026	置38	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33
1027	置36	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
1028	置37	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
1029	置38	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34
1030	置36	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35
1031	置37	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35

73									
1032	置38	3,4-diFPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
1033	置36	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
1034	置37	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
1035	置38	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
1036	置36	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
1037	置37	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
1038	置38	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
1039	置36	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
1040	置37	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
1041	置38	4-ClPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
1042	置36	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
1043	置37	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
1044	置38	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置33	
1045	置36	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
1046	置37	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
1047	置38	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置34	
1048	置36	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
1049	置37	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	
1050	置38	4-FPh	CO	単結合	2	0	(CH ₂) ₃	置35	

上記表中、好適な化合物としては、化合物番号1乃至192の化合物、及び化合物番号321乃至384の化合物を挙げることができ、更に好適な化合物としては、化合物番号97乃至192の化合物を挙げることができ、より更に好適な化合物としては、化合物番号101乃至106の化合物、化合物番号133乃至138の化合物、及び化合物番号165乃至170の化合物を挙げることができる。

【0083】特に好適な化合物としては、 $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [(2-ヒドロキシ) インダ

ン-1, 4'-ピペリジン]、 $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [(3-ヒドロキシ) インダ

ン-1, 4'-ピペリジン]、 $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [1H-イン

デン-1, 4'-ピペリジン]、 $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [(2-ヒドロキシ) インダ

ン-1, 4'-ピペリジン]、 $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [(3-ヒドロキシ) インダ

ン-1, 4'-ピペリジン] 及び $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [1H-イン

ン-1, 4'-ピペリジン] を挙げることができ、最も好適な化合物としては、 $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [(2-ヒドロキシ) インダ

ン-1, 4'-ピペリジン] 及び $\cdot 1 - \{2 - [(2R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル\}$ スピロ [(3-ヒドロキシ) インダ

ン-1, 4'-ピペリジン] を挙げることができる。

【0084】

【製剤例】本発明の前記一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又は誘導体を有効成分として含有する製剤は、例えば次の方法により製造することができる。

【0085】

【製剤例1】 散剤

実施例1の化合物5g、乳糖895gおよびトウモロコシデンプン 100gをブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

【0086】

【製剤例2】 顆粒剤

実施例2の化合物 5g、乳糖865gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液300gを加えて練合する。これを出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

【0087】

【製剤例3】 カプセル剤

実施例3の化合物5g、乳糖 115g、トウモロコシ

デンブ 58 g およびステアリン酸マグネシウム 2 g をV型混合機を用いて混合した後、3号カプセルに180 mg ずつ充填するとカプセル剤が得られる。

【0088】

【製剤例4】錠剤

実施例4の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンブ 34 g、結晶セルロース 20 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

【0089】

【参考例】以下に参考例を挙げて、本発明を説明する。

【0090】

【参考例1】N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ(1H-インデン-1, 4'-*o*-ピペリジン)

インデン 11.6 g (0.10 mol) を無水テトラヒドロフラン 60 ml 中に溶解し、氷冷下、リチウムビストリメチルシリルアミド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 200 ml (0.20 mol) を1時間かけてゆっくりと滴下した。さらに30分間攪拌した後、N-*t*-ブトキシカルボニルビス(2-クロロエチル)アミン 24.2 g (0.10 mol) をテトラヒドロフラン 50 ml 中に溶解した溶液を20分間かけて滴下した。さらに氷冷下2時間攪拌した後、反応液を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 97:3)にて精製を行い、目的化合物を白色結晶として21.3 g (89%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.21-7.41 (4H, m), 6.85 (1H, d, J=5.7 Hz), 6.79 (1H, d, J=5.7 Hz), 4.11-4.28 (2H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 2.01 (2H, dt, J=12.8, 4.5 Hz), 1.51 (9H, s), 1.47-1.50 (2H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 2965, 1680, 1425, 1365, 1245, 1165

マスペクトル (EI) m/z: 285 (M⁺)

【0091】

【参考例2】N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン] 及び N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(3-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン]

参考例1で合成したN-*t*-ブトキシカルボニルスピロ(1H-インデン-1, 4'-*o*-ピペリジン) 10.0 g (35.0 mmol) を無水テトラヒドロフラン 100 ml 中に溶解し、氷冷下、ボラン・テトラヒドロフラン錯塩 (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 52.5 ml (52.5 mmol) を1時間半かけて滴下した。さらに氷冷下で30分間、室温で4時間攪拌した後、氷冷

下、反応液にエタノール 5 ml を加えた。さらに5分間攪拌した後、6規定水酸化ナトリウム水溶液 13 ml を20分間かけて滴下した。次いで30%過酸化水素水 13.0 ml を25分間かけて滴下した。さらに氷冷下で20分間、室温で3時間攪拌した後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 70:30-60:40)にて精製を行い、N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン] を非極性物質として5.83 g (55%) 及びN-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(3-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン] を極性物質として4.20 g (40%) をそれぞれ白色結晶として得た。

N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン]

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.20-7.29 (4H, m), 4.48-4.52 (1H, m), 3.96 (2H, br. s), 3.32 (1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.24 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=16.7, 1.0 Hz), 2.02-2.06 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.52-1.65 (3H, m), 1.49 (9H, s)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3620, 2980, 2935, 1680, 1430, 1365

マスペクトル (EI) m/z: 303 (M⁺)

N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(3-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン]

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.42 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=7.0 Hz), 5.29 (1H, d, J=6.2 Hz), 4.12 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.53 (1H, q, J=6.9 Hz), 1.91-1.98 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.38-1.42 (1H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3605, 2980, 2935, 1680, 1430, 1365

マスペクトル (EI) m/z: 303 (M⁺)

【0092】

【参考例3】スピロ[(2-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン] 塩酸塩

参考例2で合成したN-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-*o*-ピペリジン]

10

20

30

40

50

ン] 2.51 g (8.27ミリモル) をエタノール10 ml中に溶解し、氷冷下、4規定塩酸/ジオキサン10.0 ml (40.0ミリモル) を5分間かけて滴下した。30分間攪拌した後、さらに室温にて4時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール/ジエチルエーテルより再結晶を行い、目的化合物を白色結晶として1.64 g (83%) 得た。

融点: 250-251°C

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.99 (2H, m), 7.13-7.22 (4H, m), 5.19 (1H, s), 4.38 (1H, s), 3.13-3.26 (5H, m), 2.77 (1H, dd, J=16.5, 3.2 Hz), 2.07 (1H, d, J=14.0 Hz), 1.82-1.99 (2H, m), 1.60 (d, J=14.0 Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3390, 2973, 2826, 1598

マスペクトル (EI) m/z: 203 (M⁺) (フリ一体)

[0093]

【参考例4】 N-*t*-ブトキシカルボニルースピロ [(3-インダノン)-1, 4'-ビペリジン]

参考例2で合成したN-*t*-ブトキシカルボニルースピロ [(3-ヒドロキシ) インダン]-1, 4'-ビペリジン] 2.00 g (6.59ミリモル) を塩化メチレン40 ml中に溶解し、粉末モレキュラーシーブス4A12.0 g及びクロロクロム酸ピリジニウム2.84 g (13.2ミリモル) を氷冷下に加え、30分間攪拌した後、さらに室温にて2時間攪拌した。ジエチルエーテル80 mlを加え、セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル=75:25) にて精製を行い、目的化合物を白色結晶として1.98 g (99%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 4.23 (2H, br. s), 2.86 (2H, m), 2.64 (2H, s), 1.99 (2H, dt, J=13.2, 4.4 Hz), 1.50-1.53 (11H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹ (CHCl₃): 2980, 2940, 1710, 1685, 1430

マスペクトル (FAB) m/z: 301 (M⁺)

[0094]

【参考例5】 スピロ [(3-インダノン)-1, 4'-ビペリジン] 塩酸塩

参考例4で合成したN-*t*-ブトキシカルボニルースピロ

ロ [(3-インダノン)-1, 4'-ビペリジン] 1.94 g (6.50ミリモル) をエタノール20 ml中に溶解し、氷冷下、4規定塩酸/ジオキサン17.0 ml (65.0ミリモル) を5分間かけて滴下した。30分間攪拌した後、さらに室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール/ジエチルエーテルより再結晶を行い、目的化合物を白色結晶として1.46 g (94%) 得た。

融点: 227-228°C

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.07 (2H, br. s), 7.78 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 3.34-3.37 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 2.76 (2H, s), 2.27 (2H, dt, J=13.8, 4.1 Hz), 1.64-1.68 (2H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3030, 2703, 2500, 1690, 1610, 1470

マスペクトル (EI) m/z: 201 (M⁺) (フリ一体)。

[0095]

【参考例6】 N-*t*-ブトキシカルボニルースピロ [(2S)-ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ビペリジン]

(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンの1.0 Mトルエン溶液0.12 ml (0.42ミリモル) に、室温でN-*t*-ブトキシカルボニルースピロ [(2-インダノン)-1, 4'-ビペリジン] 2.5 g (8.30ミリモル) のテトラヒドロフラン (8.3 ml) 溶液及びボラン-テトラヒドロフラン錯体の1.0 Mテトラヒドロフラン溶液4.2 mlを、それぞれ1.0 ml/分の速さで加えた。室温で1時間攪拌した後、氷冷下、反応液に水を加えた。この反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、N-*t*-ブトキシカルボニルースピロ [(2S)-ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ビペリジン] 2.51 g (収率: 100%, 光学純度: 89% ee) を白色結晶として得た。

[0096] この白色結晶を加熱下で酢酸エチル5.0 mlに溶解した後、ヘキサン150 mlを加えて放置し、1.9 gの白色結晶を得た。さらに同様の操作をもう一度行なうことによりN-*t*-ブトキシカルボニルースピロ [(2S)-ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ビペリジン] 1.52 g (収率: 61%, 光学純度:

100% ee) を白色結晶として得た。(尚、表記化合物の光学純度は、後述する参考例8のN-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2S)-(4-ニトロベンゾイルオキシ)インダン-1, 4'-ピペリジン]に誘導した後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により決定した。)

融点: 106°C

$[\alpha]_D^{25} + 50.0^\circ$ ($c=1.0$, メタノール)

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.28-7.18 (4H, m), 4.50 (1H, dd, $J=4.9, 1.9$ Hz), 4.07-3.83 (2H, m), 3.32 (1H, dd, $J=16.7$ Hz, 4.9 Hz), 3.30-3.12 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J=16.7$ Hz, 1.9 Hz), 2.08-1.99 (1H, m), 1.89-1.78 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.64-1.42 (2H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 3349, 2934, 1698, 1425, 1367, 1168, 1162

マスマスペクトル (FAB) m/z : 304 [(M+H)⁺]

元素分析値 (C₁₈H₂₅NO₃として%)

計算値: C; 71.26, H; 8.31, N; 4.62

実測値: C; 70.99, H; 8.24, N; 4.68

[0097]

元素分析値 (C₁₈H₁₇NO·HClとして%)

計算値: C; 65.13, H; 7.57, N; 5.84, Cl; 14.79

実測値: C; 64.89, H; 7.48, N; 5.82, Cl; 15.01

[0098]

【参考例8】N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ

[(2S)-(4-ニトロベンゾイルオキシ)インダン-1, 4'-ピペリジン]

参考例6で得られたN-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2S)-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-ピペリジン] 30.3mg (0.1ミリモル) を塩化メチレン2.0mlに溶解し、氷冷下で、トリエチルアミン0.042ml (0.3ミリモル)、4-ジメチルアミノピリジン1.2mg (0.01ミリモル)、4-ニトロベンゾイルクロリド28mg (0.15ミリモル) を

加え、室温で3時間攪拌した。この反応溶液を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、N-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2S)-(4-ニトロベンゾイルオキシ)インダン-1, 4'-ピペリジン] 42mg (収率: 93%, 光学純度: 100% ee) を白色結晶として得た。この化合物の光学純度は、HPLC分析により決定した。

※

元素分析値 (C₂₅H₂₈N₂O₆として%)

計算値: C; 66.36, H; 6.24, N; 6.19, O; 21.21

* 【参考例7】スピロ[(2S)-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例6で得られたN-*t*-ブトキシカルボニルスピロ[(2S)-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-ピペリジン] 1.5g (1.95ミリモル) をエタノール12.4mlに溶解し、この溶液に、氷冷下で、4N塩酸-1, 4-ジオキササン6.2mlを加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、エーテルで洗浄しスピロ[(2S)-ヒドロキシ)インダン-1, 4'-ピペリジン] 塩酸塩1.1g (収率: 93%) を白色結晶として得た。

融点: 247°C

$[\alpha]_D^{25} + 46.2^\circ$ ($c=0.50$, メタノール)

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO) δ ppm: 8.98 (2H, m), 7.22-7.17 (4H, m), 5.20 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 4.40-4.37 (1H, m), 3.26-3.13 (5H, m), 2.77 (1H, dd, $J=16.5$ Hz, 3.2 Hz), 2.07 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 1.99-1.82 (2H, m), 1.60 (1H, d, $J=14.0$ Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 3413, 3269, 2937, 1607, 1431, 1074, 765

マスマスペクトル (EI) m/z : 203 (M⁺・フリー体)

*

30※融点: 75.6°C

$[\alpha]_D^{25} + 141.5^\circ$ ($c=1.18$, クロロホルム)

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.25 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.34-7.17 (4H, m), 5.83 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 4.11-3.84 (2H, m), 3.52 (1H, dd, $J=17.4$ Hz, 5.3 Hz), 3.32-3.13 (1H, m), 3.04 (1H, d, $J=17.4$ Hz), 3.02-2.92 (1H, m), 2.16-1.97 (2H, m), 1.73-1.58 (2H, m), 1.47 (9H, s)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 2975, 1723, 1695, 1530, 1279, 1167

マスマスペクトル (FAB) m/z : 452 [(M+H)⁺]

実測値: C; 66.33, H; 6.37, N; 5.95

HPLC分析:

カラム; Chiral Cel AD (ダイセル化学工業(株)製、内径: 4.6mm、長さ250mm)

溶出溶媒; ヘキサン: 2-プロパノール=50:50

流速; 0.5ml/分

温度; 40℃

検出; 254nm

保持時間; 17.1分

【0099】

【参考例9】 N-tert-ブトキシカルボニルースピロ

[(2R)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

(S)-2-メチル-CBS-オキサザボロジンの1.0Mトルエン溶液0.083ml (0.083ミリモル) 及びN-tert-ブトキシカルボニルースピロ [(2-インダノン)-1,4'-ビペリジン] 0.5g (1.66ミリモル) を用いて、参考例6と同様に反応をおこなって、N-tert-ブトキシカルボニルースピロ [(2R)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン] 215mg (収率: 43%、光学純度: 100% ee) を白色結晶として得た。(表記化合物の光学純度は、参考例10のN-tert-ブトキシカルボニルースピロ [(2R)-(4-ニトロベンゾイルオキシ)インダン-1,4'-ビペリジン] に誘導した後、HPLC分析により決定した。)

融点、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル及びマスマスペクトルは参考例6で製造した(S)-体のそれと一致した。

$[\alpha]_D^{25} -51.7^\circ$ (C=1.0、メタノール)

元素分析値; (C₁₈H₂₅NO₃として%)

計算値: C; 71.26, H; 8.31, N; 4.62

実測値: C; 71.09, H; 8.25, N; 4.68

【0100】

【参考例10】 N-tert-ブトキシカルボニルースピロ

[(2R)-(4-ニトロベンゾイルオキシ)インダン-1,4'-ビペリジン]

参考例9で得られたN-tert-ブトキシカルボニルースピロ [(2R)-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン] 30.3mg (0.1ミリモル) を用いて、参考例7と同様に反応を行って、N-tert-ブトキシカルボニルースピロ [(2R)-(4-ニトロベンゾイルオキシ)インダン-1,4'-ビペリジン] 43mg (収率: 95%、光学純度: 100% ee) を白色結晶として得た。この化合物の光学純度は、HPLC分析により決定した。

【0101】融点、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル及びマスマスペクトルは参考例7で製造した

(S)-体のそれと一致した。

$[\alpha]_D^{25} -139.9^\circ$ (C=0.76、クロロホル

ム)

元素分析値 (C₂₅H₂₈N₂O₆・1/4H₂Oとして%)

計算値: C; 65.70, H; 6.29, N; 6.13

実測値: C; 65.97, H; 6.38, N; 6.01

HPLC分析:

カラム; Chiral Cel AD (ダイセル化学工業(株)製、内径: 4.6mm、長さ250mm)

溶出溶媒; ヘキサン: 2-プロパノール=50:50

10 流速; 0.5ml/分

温度; 40℃

検出; 254nm

保持時間; 10.1分

【0102】

【参考例11】 N-tert-ブトキシカルボニルースピロ

[(2R,3S)-エポキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

N-tert-ブトキシカルボニルースピロ [1H-インデン-1,4'-ビペリジン] 100mg (0.35ミリモル) を塩化メチレン2.0mlに溶解し、この溶液に、(S,S)-(+)-N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-シクロヘキサジアミノマンガン(III)クロリド11.4mg (0.018ミリモル) を加え、次いで、4-フェニルピリジン-N-オキシド19mg (0.11ミリモル) を加え10分間攪拌した。更に、1.0M次亜塩素酸ナトリウム水溶液1.1ml (0.7ミリモル) を加え、2時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、N-tert-ブトキシカルボニルースピロ [(2R,3S)-エポキシ]インダン-1,4'-ビペリジン] 53.6mg (収率: 51%、光学純度 91% ee) を白色結晶として得た。

【0103】この化合物の光学純度は、HPLC分析により決定した。

融点: 149℃

$[\alpha]_D^{25} +62.2$ (c=1.0、メタノール、99% ee)

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.49 (1H, d, J=7.3Hz), 7.32-7.15 (3H, m), 4.28 (1H, d, J=2.9Hz), 4.11 (1H, d, J=2.9Hz), 4.30-4.03 (2H, m), 3.15 (2H, br. t, J=12.0Hz), 1.95-1.74 (3H, m), 1.51 (9H, s), 1.58-1.50 (1H, m)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 2949, 1679, 1424, 1365, 1244, 116

8, 765

マスペクトル (EI) m/z : 301 (M^+ ・フリー体)

元素分析値 ($C_{18}H_{23}NO_3$ として%)

計算値: C; 71.74, H; 7.69, N; 4.65

実測値: C; 71.62, H; 7.67, N; 4.59

HPLC分析;

カラム; Chiral Cel AD (ダイセル化学工業 (株) 製、内径: 4.6mm、長さ250mm)

溶出溶媒; ヘキサン: 2-プロパノール=80:20 10

流速; 0.5ml/分

温度; 40℃

検出; 210nm

保持時間; 13.2分

【0104】

【参考例12】 N- α -ブトキシカルボニルスピロ

[(2S)-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ビペリジン]

N- α -ブトキシカルボニルスピロ [(2R, 3S)- α -エポキシ]インダン-1, 4'-ビペリジン] 1 20
25mg (0.415ミリモル) を1, 4-ジオキサン 5.0ml に溶解し、この溶液に、蟻酸アンモニウム 151mg (2.49ミリモル) 及び5%パラジウム-炭素 10mg を加え 80℃ で1時間攪拌した。更に、この反応液に蟻酸アンモニウム 120mg 及び5%パラジウム-炭素 10mg を加え1時間攪拌した。反応液を放置して冷却した後、ろ過し、ろ液から溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、N- α -ブトキシカルボニルスピロ [(2S)-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ビペリジン] 11 30
8mg (収率: 94%) を白色結晶として得た。

【0105】各種機器データは、参考例6の化合物のそれとすべて一致した。

【0106】

【参考例13】 N- α -ブトキシカルボニルスピロ

[(2S, 3R)- α -エポキシ]インダン-1, 4'-ビペリジン]

N- α -ブトキシカルボニルスピロ [1H-インデン-1, 4'-ビペリジン] 100mg (0.35ミリモル) 及び (R, R)-(-)-N, N'-ビス (3, 5-ジ- α -ブチルサリチリデン) -1, 2-シクロヘキサジアミノマンガン (III) クロリド 11.4mg (0.018ミリモル) を用いて、参考例11と同様に反応を行って、N- α -ブトキシカルボニルスピロ [(2S, 3R)- α -エポキシ]インダン-1, 4'-ビペリジン] 52.4mg (収率: 50%、光学純度 87% ee) を白色結晶として得た。この化合物の光学純度は、HPLC分析により決定した。

【0107】融点、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収ス 50

ペクトル、マスペクトルは参考例11で製造した (2R, 3S)-体のそれと一致した。

$[\alpha]_D^{25}$ -63.5 ($c=0.50$, メタノール, 9% ee)

元素分析値 ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot 1/3H_2O$ として%)

計算値: C; 70.33, H; 7.76, N; 4.56

実測値: C; 70.22, H; 7.79, N; 4.53

HPLC分析;

カラム; Chiral Cel AD (ダイセル化学工業 (株) 製、内径: 4.6mm、長さ250mm)

溶出溶媒; ヘキサン: 2-プロパノール=80:20

流速; 0.5ml/分

温度; 40℃

検出; 210nm

保持時間; 10.9分。

【0108】

【試験例】

【0109】

【試験例1】 NK₁受容体結合試験

(a) 粗肺膜標本の作製

Hartley 系雄性モルモットの肺より粗膜標本を作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに肺気道組織を摘出した。

【0110】摘出肺は緩衝液① (50mM トリス-塩酸、pH 7.4) で灌流した後、細切し、更に、緩衝液② (120mM 塩化ナトリウム及び5mM 塩化カリウム含有緩衝液①) 中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

【0111】ホモジネートより、ナイロンメッシュ (50 μ m) 濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した (30,000 \times g, 30分, 4℃)。

【0112】ペレットを、氷冷緩衝液③ (10mM EDTA 及び300mM 塩化カリウム含有緩衝液①) に再浮遊し、4℃で、60分静置した後、2回遠心洗浄した (30,000 \times g, 15分, 4℃)。

【0113】粗膜標本は、使用するまで、-80℃で保存した。

(b) 受容体結合試験

被検薬物と、 $[^3H]$ -サブスタンス P (最終濃度 1nM) の混合液 250 μ l (50mM トリス-塩酸、pH 7.4, 6mM 塩化マンガン、800 μ g/ml BS A, 8 μ g/ml キモスタチン、8 μ g/ml ロイペプチン、80 μ g/ml バシトラシン、20 μ g/ml ホスホラミドン) に、粗肺膜標本液 250 μ l を加え、室温で、30分インキュベートした。

【0114】反応後、自動濾過装置 (Brandel 社) を用いて、GF/B グラス繊維フィルター (Whatman 社) 上に膜成分を回収した。

【0115】尚、グラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、0.1% ポリエチレンイミン液で、約4

時間前処理して用いた。

【0116】膜成分回収フィルターを、ピコフロー4mlを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター（ベックマン社、LSC3500）にて放射活性を測定した。

試験化合物 IC₅₀ (ng/ml)

実施例1の化合物 12

化合物A 83

【0117】

【試験例2】 NK₂受容体結合試験

(a) 粗回腸膜標本の作製

Hartley 系雄性モルモットの回腸より粗膜標本を作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに回腸を摘出した。

【0118】摘出回腸は、スライドガラスを用いて、内腔の内容物、分泌物、上皮を擦過、剥離し、緩衝液①（50mMトリス塩酸、pH7.4）中で細切後、更に、緩衝液②（120mM塩化ナトリウム及び5mM塩化カリウム含有緩衝液①）中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

【0119】ホモジネートより、ナイロンメッシュ（50μm）濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した（30,000xg、30分、4℃）。

【0120】ペレットを、氷冷緩衝液③（10mM EDTA及び300mM塩化カリウム含有緩衝液①）に再浮遊し、4℃で、60分静置した後、2回遠心洗浄した（30,000xg、15分、4℃）。

【0121】粗膜標本は、使用するまで、-80℃で保存した。

(b) 受容体結合試験

被検薬物と、³H-SR-48968（アマシャム社、最終濃度1nM）の混合液250μl（50mMトリス塩酸、pH7.4、6mM塩化マンガン、800μg/ml BSA、8μg/mlキモスタチン、8μg/mlロイペプチン、80μg/mlバシトラシン、20μg/mlホスホラミドン）に、粗回腸膜標本液250μlを加え、室温で、30分インキュベートした。

【0122】反応後、自動濾過装置（Brandel 社）を用いて、GF/Bグラス繊維フィルター（Whatman 社）上に膜成分を回収した。

【0123】尚、グラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、0.1%ポリエチレンイミン液で、約4時間前処理して用いた。

【0124】膜成分回収フィルターを、ピコフロー4mlを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター（ベックマン社、LSC3500）にて放射活性を測定した。

0）にて放射活性を測定した。

試験化合物 IC₅₀ (ng/ml)

実施例1の化合物 4.4

化合物A 12

【0125】

10 【試験例3】 血管透過性亢進の抑制作用

健常モルモット（体重400g前後、ハートレー系雄性モルモット）を用い、NK₁受容体作動薬であるsubstance P（SP）による血管透過性亢進に対する抑制作用を漏出色素量を指標にして調べた。ペントバルビタール（30mg/kg、i.p.）で麻酔したモルモットの大腿静脈内に色素（Evans blue：40mg/kg、i.v.）を投与し、直ちにSP（1μg/kg）を静脈注射することにより、血管透過性の亢進を惹起した。15分後、モルモットをクロロホルム麻酔下に致死させ、主気管部位に漏出した色素量をHarada法（J. Pharm. Pharmacol. 23, 218(1971)）に従って測定した。被験薬物は、0.5%のトラガント懸濁液に懸濁させ、SPによる惹起の1時間前に経口投与した。

【0126】抑制作用は、被検薬物投与モルモットの漏出色素量より求めた。

【0127】

【試験例4】 気道収縮の抑制作用

健常モルモット（体重500g前後、ハートレー系雄性モルモット）を用い、NK₂受容体作動剤であるneurokinin A（NKA）による気道収縮に対する被検薬物の抑制効果をKonzett-Roessler（Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. pharmacol. 195, 71(1940)）の変法に準じて、気道内圧を指標として調べた。

【0128】即ち、ペントバルビタール（30mg/kg、i.p.）で麻酔したモルモットに気道カニューレを装着して、ガラミン（gallamine 20mg/kg、i.v.）で処置した後、速やかに8ml/kg、60回/分の陽圧呼吸（Ugo-Basile、7025）を施した。人工呼吸時の気道内圧は、気管カニューレの側枝に装着した圧カトランデューサー（日本電工、TP-200T）を介して増幅、受感（日本電工、AP-601G）して、レコーダー（日本電工、WT-685G）に記録した。アトロピン（1mg/kg、i.v.）及びプロプラノロール（1mg/kg、i.v.）で前処理し、5分後にNKAを4μg/kg静脈内投与して気道収縮を惹起し、以後10分間の気道内圧を測定した。被験薬物は、試験例3と同様に調製し、NKAによる惹起の1時間前に経口投与した。

【0129】抑制作用は被検薬物投与群と非投与群の気

道内圧面積値より求めた。

【0130】

【試験例5】 NK_1 受容体結合試験

(a) 脳粗膜標本の作製

ハートレー系雄性モルモットの脳より、粗膜標本を作製した。

【0131】すなわち、ハートレー系雄性モルモットを、クロロホルム麻酔下に腹部大静脈より放血致死させ、右心室より緩衝液①(50mM トリスー塩酸、pH 7.4)で灌流後、速やかに脳を摘出した。摘出した脳を、緩衝液②(120mM 塩化ナトリウム及び5mM 塩化カリウム含有緩衝液①)中で、ポリトロン(Kinematica社)を用いてホモジナイズした後、ガーゼ及びナイロンメッシュ(50 μ m)で濾過して、組織塊を除去し、濾液を遠心分離(30,000g、30分、4℃)した。得られたペレット(膜成分)を氷冷緩衝液③(10mM EDTA及び300mM 塩化カリウム含有緩衝液①)に浮遊させ、4℃で、60分間静置した後、遠心分離(30,000g、15分、4℃)により2回洗浄した。これを緩衝液①に浮遊させて粗膜標本とし、受容体結合試験に使用するまで-80℃で保存した。

(b) 受容体結合試験

反応に用いる試験管は、あらかじめ、5mg/ml ウシ血清アルブミン(BSA)を含有する緩衝液①で前処理した。 $[^3H]$ -センクタイド、6mM 塩化マンガン、800 μ g/ml BSA、8 μ g/ml キモスタチン、8 μ g/ml ロイペプチン、80 μ g/ml パシトラシン及び20 μ g/ml ホスホラミドンを含有する緩衝液① 100 μ lに、400 μ g/ml BSAを含有する緩衝液① 150 μ l及び被検薬物を加え、更に、脳粗膜標本(タンパク濃度を1mg/mlに調整したもの) 250 μ lを加えて反応を開始した(このとき、反応相中の $[^3H]$ -センクタイドの最終濃度は、2.5nMである。)

【0132】室温で、60分間インキュベートした後、自動濾過装置(Brandel社)を用いて、0.1% ポリ*

*エチレンイミンで4時間以上前処理を行ったGF/Bグラス繊維フィルター(Whatman社)上に膜成分を回収し、氷冷した緩衝液④(400 μ g/ml BSA及び0.01% ドデシル硫酸ナトリウムを含有する5mM トリスー塩酸、pH 7.4) 5mlで3回洗浄した。

【0133】膜成分が付着したGF/Bグラス繊維フィルターを、ピコフロー 4mlを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーションカウンター(アロカ社、LSC3500)にて放射活性を測定した。

10 【0134】 $[^3H]$ -センクタイドの非特異的結合(受容体以外の部位(例えばフィルターなど)への結合)による放射活性を知るために、過剰量のセンクタイド(最終濃度:10 μ M)を添加して試験を行い、放射活性を測定した。

【0135】被検薬物によるセンクタイド-受容体結合阻害率は、次式より求めた。

【0136】阻害率(%) = $[1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$

A: 非特異的結合による放射活性

20 B: 被検薬物を添加せずに行った試験における放射活性

C: 被検薬物を添加した試験における放射活性。

試験化合物 IC₅₀ (ng/ml)

実施例1の化合物 2.3

本発明の化合物は、化合物Aに比べて、 NK_1 受容体及び NK_2 受容体に対してより優れた拮抗作用を示し、 NK_3 受容体に対しても優れた拮抗作用を示した。

30 【0137】

【発明の効果】上記一般式(I)を有する化合物は、 NK_1 、 NK_2 及び NK_3 受容体のすべてに対して優れた拮抗作用を示し、毒性が少なく、体内動態が優れているので、タキキニン介在性疾患の予防剤又は治療剤として有用であり、特に喘息及び/又は気管支炎、鼻炎、アレルギー、尿失禁、潰瘍性大腸炎の予防剤又は治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷ 識別記号

A61P 37/08

43/00

111

// C07D 413/06

417/06

FI

A61P 37/08

43/00

111

C07D 413/06

417/06

ターマコード(参考)

(72)発明者 飯尾 幸子

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 山口 武

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 BC73 GA02 GA07
MA01 MA04 NA14 ZA34 ZA59
ZA68 ZA81 ZB13 ZC42